Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. P. Naumann

ZUR LIQUORGÄNGIGKEIT VON CEFOTAXIM

Experimentelle und klinisch-pharmakologische Studie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

von

Joseph W. Bruckert

1983

RIJKS
HERBARIUM
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0032

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. P. Naumann

ZUR LIQUORGÄNGIGKEIT VON CEFOTAXIM

Experimentelle und klinisch-pharmakologische Studie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

von

Joseph W. Bruckert

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Rosin

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Karch

1. EINLEITUNG

2. ANGABEN AUS DEM SCHRIFTTUM ÜBER CEFOTAXIM

2.1. Antibakterielle Aktivität von Cefotaxim
2.2. Antibakterielle Aktivität von Desacetyl-Cefotaxim
2.3. Konzentrationsverläufe im Serum beim Menschen
2.4. Penetration in den Liquor cerebrospinalis

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Material
3.2. Bestimmung der Cefotaxim-Konzentrationen im Serum und Liquor
3.3. Medikation und Probengewinnung
3.4. Induktion der experimentellen Meningitis

4. ERGEBNISSE ZUR LIQUORGÄNGIGKEIT VON CEFOTAXIM

4.1. Ergebnisse nach i.v. Einzelinjektionen
4.2. Ergebnisse nach Dauerinfusionen

5. DISKUSSION

5.1. Untersuchungsmodell
5.2. Diskussion der Ergebnisse zur Liquorgängigkeit von Cefotaxim
5.3. Schlußfolgerungen für die Therapie beim Menschen

6. ZUSAMMENFASSUNG

7. LITERATUR

1. EINLEITUNG

Die Zunahme resistenter Bakterien im Hospitalbereich beeinflußt auch das Erregerspektrum der posttraumatischen und der Neugeborenen-Meningitis. Statt Ampicillin-empfindlicher E. coli-Stämme treten immer häufiger resistente Klebsiella-, Enterobacter- oder Serratiastämme auf. Der Behandlungserfolg einer eitrigen Meningitis hängt entscheidend davon ab, daß möglichst früh ein gegen den Erreger antibakteriell wirksames und ausreichend liquorgängiges Antibiotikum eingesetzt wird. Cefotaxim besitzt eine sehr gute Aktivität gegen viele Enterobacteriaceae. Daher ist das Ziel dieser Arbeit, seine Liquorgängigkeit am Modell der experimentellen Meningitis zu untersuchen.

2. ANGABEN AUS DEM SCHRIFTTUM ÜBER CEFOTAXIM

2.1 Antibakterielle Aktivität von Cefotaxim

Cefotaxim ist ein Cephalosporin der vierten Generation mit hoher antibakterieller Aktivität im Bereich der Enterobacteriaceae. Tabelle 1 faßt Angaben mehrerer Autoren zusammen, die die antibakterielle Aktivität von Cefotaxim gegen Enterobacteriaceae geprüft haben. Über Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spp. hinaus ist es auch gegen viele Enterobacter und Serratiastämme sowie indolpositive Proteusarten wirksam. Im Vergleich zu Lamoxactam und Cefoperazon, den beiden anderen z.Zt. im Handel angebotenen neuen Cephalosporinen der vierten Generation, hat es gegen Escherichia coli, Proteus mirabilis und Klebsiella spp. die stärkste Aktivität (37). Die minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegen im Mittel um 0,1 µg/ml. Diese niedrigen Hemmkonzentrationen lassen einen guten antibakteriellen Effekt von Cefotaxim im Liquor cerebrospinalis selbst dann erwarten, wenn die Liquorgängigkeit dieses Medikaments nicht besser sein sollte als die der älteren Cephalosporine.

Auch gegen die klassischen Meningitiserreger - Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae - hat Cefotaxim eine außerordentlich starke Aktivität, die mittleren minimalen Hemmkonzentrationen liegen bei 0,05 bis 0,1 µg/ml (18, 21, 36, 39). Bei ausreichender Liquorgängigkeit könnte Cefotaxim daher eine gute therapeutische Alternative für Patienten mit Meningitis durch diese Erreger bei gleichzeitiger Penicillinallergie sein. Auf Grund seiner hohen Stabilität gegen Betalaktamasen übt Cefotaxim

Tab.1: Angaben zur antibakteriellen Aktivität (MHK in µg/ml) von Cefotaxim

Autoren	Methode	Inokulum	Auswertung	E.coli	Klebs.	Enterob.	Serratia	Prot.mir.	Prot.ind.pos.
Counts & Turck (1979)	B-D	10^4	Median	0,06	0,06	0,5	0,5	0,03	0,03
	B-D	10^6	Median	1	0,5	20	100	2,5	20
Hall et al. (1979)	A-D	10^4	$\bar{x}_g$	1,13	0,08 GS 0,07 GR	0,22	0,42 GS 0,62 GR	<0,03	<0,03
Hamilton-Miller et al. (1978)	A-D	10^4	$\bar{x}_g$	0,066	0,065	0,16	0,14	0,03	0,048*
Jorgensen et al. (1980)	A-D	10^4	90%	0,125 GR	0,06	4	4 16 GR	-	<0,06-1
Klastersky et al. (1980)	B-M-D	10^{4-5}/ml	90%	0,12	0,25	-	8	0,06	-
Kurtz et al. (1980)	A-D	10^4	90%	0,5	0,5	>32	2	0,5	8
Lang et al. (1980)	A-D	10^4	90%	0,06	0,12	0,5	8	>0,03	0,25*
Mitsuhashi et al. (1980)	-	-	70%	0,086	0,066	0,56	0,38	0,044	0,1-0,36
Mouton et al. (1979)	A-D	10^3	90%	0,12	0,12	0,5	-	0,06	0,06
Naumann et al. (1981)	B-D	$0,5x10^6$/ml	$\bar{x}_g$	0,063 GS 0,5 GMSR	0,13 GS 0,27 GMSR	9,2 GS 1,2 GMSR	0,87	0,04	0,65-1,5
Schrinner et al. (1980)	-	-	$\bar{x}_g$	0,06	0,04	2,08	1,43	0,008	0,32
Trager et al. (1979)	B-M-D	10^{5-6}/ml	90%	0,1	0,1	2 GS 32 GR	4 GS 16 GR	0,1	0,25
Verbist (1979)	A-D	-	90%	0,12	0,25	4	1	0,03	0,03-0,25

GS: Gentamicin sensibel GMSR: Gentamicin mäßig sensibel bis resistent *: Einschl. Providencia stuartii

eine gleichermaßen starke Aktivität sowohl gegen Ampicillin-resistente, d.h. Betalaktamase produzierende Haemophilusstämme als auch gegen Ampicillin-empfindliche Haemophilusstämme aus. Cefotaxim steht daher auch für den Fall zur Verfügung, daß vermehrt R-Faktor tragende, Ampicillin-resistente Haemophilusstämme als Meningitiserreger auftreten sollten.

Nicht ausreichend wirksam ist Cefotaxim gegen Pseudomonas aeruginosa und gegen Staphylococcus aureus (38). Diese Wirkungslücken sind bei der initialen Behandlung der posttraumatischen Meningitis, speziell der Meningitis nach neurochirurgischen Eingriffen zu beachten.

2.2 Antibakterielle Aktivität von Desacetyl-Cefotaxim

Cefotaxim wird in vivo teilweise zu Desacetyl-Cefotaxim metabolisiert (2, 4, 53). Die antibakterielle Aktivität dieses Hauptmetaboliten ist um etwa den Faktor 10 geringer als die von Cefotaxim. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) beider Stoffe differieren für die einzelnen Bakterienarten stark. WISE et al. (53) ermittelten MHK-Werte für Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim, die sich um folgende Faktoren unterschieden: E. coli 8,9; Klebsiella 2,8: Proteus mirabilis 4,7 und Indol-positive Proteus spp. um einen Faktor von 37. Bei ungeeigneter Wahl des Teststammes zur Konzentrationsbestimmung mit Hilfe der Agardiffusions-Methode ist es erforderlich, die Metabolisierung von Cefotaxim zu berücksichtigen. Auf diese potentielle Problematik wird in Kapitel 3.1 eingegangen.

2.3 Konzentrationsverläufe im Serum beim Menschen

Um repräsentative Aussagen über die Liquorgängigkeit von Cefotaxim machen zu können, werden beim Modell der experimentellen Meningitis die Konzentrationsverläufe von Cefotaxim im Serum der Versuchstiere an die pharmakokinetischen Verhältnisse während der Therapie beim Menschen angepaßt.

Die in Abb. 1 und 2 dargestellten Mittelwertkurven verschiedener Autoren geben Aufschluß über den Konzentrationsverlauf von Cefotaxim im Serum beim Menschen. Die zu diesen Kurven gehörenden pharmakokinetischen Parameter und Dosierungen sind in Tabelle 2 und 3 aufgeführt.

2.4 Penetration in den Liquor cerebrospinalis

Aus der Literatur bis etwa zum Jahre 1979 - dem Beginn dieser Studie - ist zu entnehmen, daß Cephalosporine nicht zu den bevorzugten Antibiotika für die Meningitistherapie gehören. Die Therapie mit älteren Cephalosporinen (1. bis 3. Generation) war nicht immer erfolgreich (5, 9, 31, 49). Dies wurde mit einer ungenügenden Penetration in den Liquorraum und der nur mäßig starken antibakteriellen Aktivität begründet. Die zur Hemmung der Erreger notwendigen Konzentrationen waren für die älteren Cephalosporine auch unter Entzündungbedingungen nicht regelmäßig im Liquor erreichbar.

Im Gegensatz dazu werden seit 1980 für die neuen Cephalosporine der 4. Generation, z.B. Cefotaxim (3, 6, 16, 27, 29, 41, 47) und Lamoxactam (20, 27, 45) kurative Erfolge bei der Meningitisbehandlung verzeichnet.

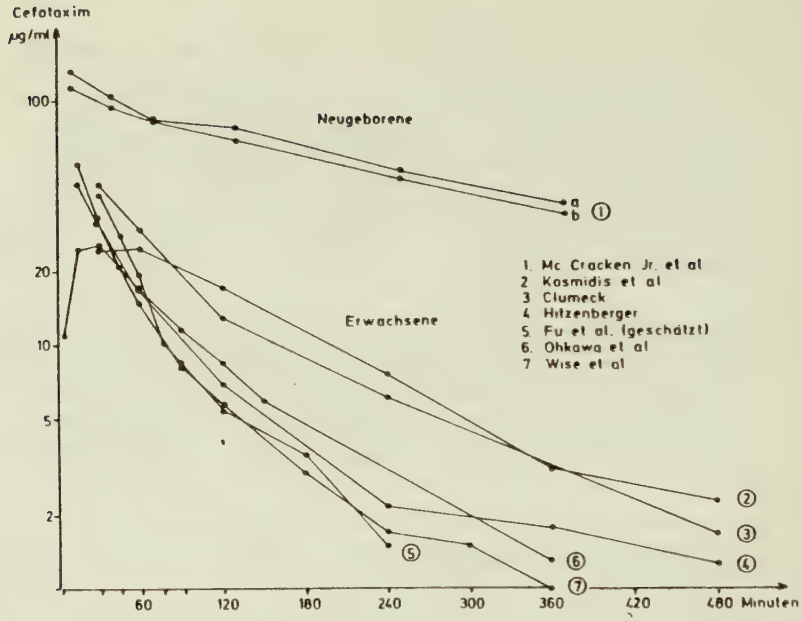

Abb. 1: Mittelwertkurven der Cefotaxim-Konzentrationen im Serum von Erwachsenen und Kindern nach i.m. oder i.v. Injektionen bzw. Infusionen.
Die unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsarten sind in Tab. 7 angegeben.

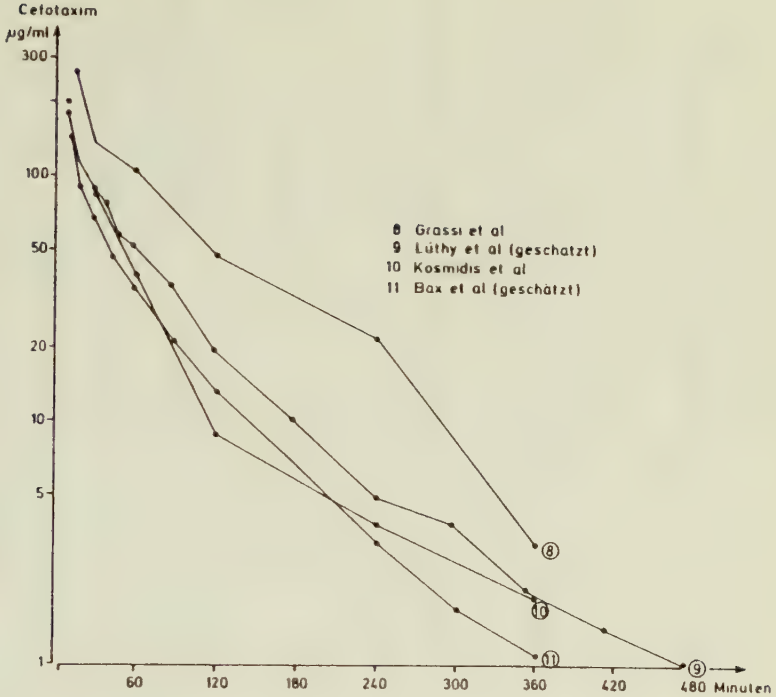

Abb. 2: Mittelwertkurven der Cefotaxim-Konzentrationen im Serum von Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion nach i.v. Infusion von 2 g Cefotaxim (siehe auch Tab. 3).

Tab.2: Pharmakokinetische Daten von Cefotaxim nach i.m. und i.v. Injektionen bzw. Infusionen bei Erwachsenen und Kindern; Ergänzung zu Abb. 1.

Autoren	Applikation	Patienten-alter	Anzahl	Konz.max. (µg/ml)	HWZ (min.)	Methode der Konz.-best.
1a Mc Cracken Jr. et al. (32)	50 mg/kg 10 min. i.v.Inf.	Neugeb.	15	133	202	Agardiffusion
1b Mc Cracken Jr. et al. (32)	50 mg/kg 10 min. i.v.Inf.	Frühgeb.	14	116	278	"
2 Kosmidis et al. (24)	1 g i.m.	Erw.	5	25 (?)	105	"
3 Clumeck et al (7)	1 g i.v. Bolus Inj.	Erw.	6	46	68	"
4 Hitzenberger (17)	1 g i.v. Bolus Inj.	Erw.	5	46	-	-
5 Fu et al. (11)	1 g 30 min. i.v. Inf.	Erw.	10	41	68	Agardiffusion
6 Ohkawa et al. (40)	1 g i.m.	Erw.	7	26	52	HPLC
7 Wise et al. (54)	1 g 5 min. i.v. Inf.	Erw.	6	55	72	Agardiffusion

Tab.3: Pharmakokinetische Daten von Cefotaxim nach schneller i.v. Infusion von 2 g CTX bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion; Ergänzung zu Abb.2.

	Autoren	Anzahl der Patienten	Konz.-max. (µg/ml)	HWZ (min.)	Methode der Konz.-bestimmung
8	Grassi et al. (12)	6	267	-	Agardiffusion
9	Lüthy et al. (30)	6	ca. 175	79	"
10	Kosmidis et al. (24)	5	ca. 85	90	"
11	Bax et al. (2)	3	ca. 150	54-102 (initial 12-24)	Agerdiffusion und HPLC

In Tabelle 4 sind die klinischen Erfahrungen mit Cefotaxim bei Meningitis zusammengefaßt. Die Therapieerfolge mit Cefotaxim werden mit der starken antibakteriellen Aktivität und hohen Serum-Konzentrationen aber auch hohen im Liquor cerebrospinalis gemessenen Konzentrationen begründet. Tabelle 5 faßt einige in der Literatur beschriebene Daten über Cefotaxim-Konzentrationen im Liquor und Serum zusammen.

In der Studie von SHAH et al.(47) erhielten 5 Erwachsene mit bakterieller Meningitis Cefotaxim z.T. in Kombination mit anderen Antibiotika oder verbunden mit einer Operation. In drei Fällen wird der klinische Erfolg allein auf die Therapie mit Cefotaxim zurückgeführt. Die gemessenen Cefotaxim-Konzentrationen variieren zwischen 2,26 und 15,2 µg/ml in Liquorproben, die jeweils 2 Stunden p.i. entnommen wurden. Die höchste Konzentration (15,2 µg/ml) wurde am 7. Behandlungstag eines Patienten ermittelt, der mit 4 g Cefotaxim pro Tag behandelt wurde, die niedrigste Konzentration (2,26 µg/ml) am 1. Behandlungstag eines Patienten, dessen Tagesdosis 6 g Cefotaxim betrug.

BELOHRADSKY et al. (3) beschrieben die Krankheitsverläufe bei 13 Kindern mit Mengingitis, die mit Cefotaxim behandelt wurden. Sechs Meningitiden wurden durch Enterobacteriaceae verursacht. Die Daten zu diesen Fällen sind in Tabelle 3 zitiert.

ROOS et al. (41) beschrieben 7 Meningitiden; zwei durch E. coli und zwei durch H. influenzae verursachte Fälle wurden ausschließlich mit Cefotaxim behandelt und geheilt. Bei Tagesdosierungen von 200 mg/kg wurden zwei Stunden p.i. im Liquor Cefotaxim-Konzentrationen zwischen 2,0 und 17,5 µg/ml und Serum-Konzentrationen zwischen 2,8 und 21,5 µg/ml gemessen.

Tab.4: Behandlungsergebnisse mit Cefotaxim (CTX) bei durch Enterobacteriaceae verursachter Meningitis

Autoren	Erreger	Alter d. Patienten	CTX-Dosis (mg/d)	Konz.im Liq.(µg/ml)	Zusätzliche Behandl.(mg/d)	Ausgang
Belohradsky et al. (1980)	E. coli	5 Mo.	4 x 100	0,3-0,8	keine	geheilt
	"	2 Tg.	3x75 i.v. (+0,1 mg i.ventr.)	-	keine	geheilt
	"	14 Tg.	3 x 150	-	Chloramph.200 Amikacin 50	geheilt
	Enterobacter	19 Tg.	3 x 5o	-	Chloramph.100 Amikacin 20	nicht geheilt
	Klebsiella	4 J.	3 x 700	-	Tobramycin 10	geheilt
	"	2 J.	3 x 900	11,3-17,5	Amikacin 42o Gentamicin 1 (intrathekal)	nicht geheilt
Landesman et al. (1981)	Enterobacter	31 J.	12000	4,1-11,5	Gentamicin 180 (+8mg intrathekal) Carbenicillin 30000	nicht geheilt
Shah et al. (1981 publiziert von Landesman)	E. coli	43 J.	6000	4-10	keine	geheilt
	"	60 J.	6000	-	keine	geheilt
	Klebsiella	51 J.	4000	9,5-15,2	Azlocillin 15000 Gentamicin 8o	geheilt
Brückner et al. (1982)	E. coli	51 J.	6000	2,8-15,6	keine	*
	Proteus	59 J.	?	5,3-7,1	ja	geheilt

* 3 Wo. nach CTX-Behandlung an einer Enterobacter-Sepsis gestorben

Tab.5: Cefotaxim-Konzentrationen im Serum und Liquor bei Menschen und Tieren mit bakterieller Meningitis

Autoren	Probanden	Serumkonz.	Liquorkonz.in % der Serumkonz.	Liquorkonz. (µg/ml)
Shah (1979)	4 Patienten	1,3 - 137	-	2,3-15,2
Armengaud (1979)	Hunde	-	-	13,8
Belohradsky (1980)	4 Patienten	0,6 - 42,8	-	0,3-17,5
Morikawa (1980)	Kaninchen	114 ± 17,4	4,4	5,03±o,55
Roos (1980)	7 Pat. 2 Std.p.i.	2,8 - 21,5	-	2-18
Schaad (1981)	Kaninchen	84 ± 6,2	8,4±0,5	7,3±0,8
Kazmierczak (1981)	8 Pat.3 Std.p.Inf.	-	-	0,4-5,8
Brückner (1982)	6 Patienten	<0,1-127	-	1,1-19,2

KAZMIERCZAK et al. (22) bestimmten mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) die Konzentrationen von Cefotaxim (CTX) und Desacetyl-Cefotaxim (DES-CTX) im Liquor von 8 Patienten mit bakterieller Meningitis. Die Meningitiserreger waren Streptococcus pneumoniae, dreimal Neisseria meningitides, Listeria monocytogenes, Klebsiella pneumoniae, Staphlococcus aureus und einmal blieb der Erreger unbekannt. Sechs Patienten wurden mit Amoxicillin (25 mg/kg in Kurzinfusionen alle 6 Std.) behandelt und zusätzlich am 2. und 4. Behandlungstag jeweils mit einer Kurzinfusion von Cefotaxim (25 mg/kg über 3o min.). Nach Aussage der Autoren hat Amoxicillin die Konzentrationsbestimmungen von Cefotaxim nicht beeinflußt. Zwei Patienten (Klebsiella- und Staph. aureus-Meningitis) wurden nur mit Cefotaxim (25 mg/kg in Kurzinfusionen alle 6 Std.) behandelt. Die durchschnittliche CTX-Konzentration im Liquor betrug am 2. Behandlungstag bei vier Patienten, denen die Liquorproben 2 Std. p.i. entnommen wurden, 1,43 µg/ml, und bei vier anderen Patienten wurde 3 Std. p.i. ein Durchschnittswert von 2,90 µg/ml ermittelt. Für DES-CTX waren die entsprechenden Werte 4,74 bzw. 7,66 µg/ml. Das Verhältnis von DES-CTX zu CTX blieb beim individuellen Patienten zwischen dem 2. und dem 4. Behandlungstag nahezu konstant. Es war jedoch von Patient zu Patient unterschiedlich.

In der Studie von BRÜCKNER et al. (6) ergaben Konzentrationsbestimmungen in 25 lumbal oder ventrikulär gewonnenen Liquorproben von 6 Patienten mit bakterieller Meningitis Cefotaxim-Konzentrationen zwischen 1,1 µg/ml und 12,2 µg/ml. Ein Patient mit E. coli-Meningitis und Ventrikulitis nach Infektion einer Ventrikeldrainage und ein zweiter Patient mit Pneumokokken-Meningitis und Penicillinallergie wurden mit Cefotaxim allein erfolgreich behandelt. Die vier anderen Patienten erhielten Cefotaxim in Kombination mit anderen Antibiotika.

In der tierexperimentellen Arbeit von MORIKAWA et al. (35) wurde eine eitrige Meningitis in 5 Albino-Kaninchen durch intracisternale Inokulation von 0,5 ml einer Staphylococcus aureus-Suspension erzeugt, die 10^8 Zellen pro ml enthielt. 24 Std. nach Inokulation erhielten die Kaninchen CTX in einer Dosis von 100 mg/kg i.v. Anschließend wurden die Tiere 2 Stunden lang anästhesiert und in 15-minütigen Abständen wurden Serum- und Liquorproben entnommen. Probenecid wurde nicht verabreicht. Die gemessenen Cefotaxim-Konzentrationen im Serum und Liquor sind in Tab.4 wiedergegeben. Aus ihren Meßwerten errechneten MORIKAWA et al. (35) eine Eliminationshalbwertzeit von Cefotaxim im Serum von 29,1 Minuten und im Liquor von 55,6 Minuten.

SCHAAD et al. (43) untersuchten 9 Kaninchen mit Meningitis, von denen 5 mit E. coli K 1 und 4 mit Streptokokken der serologischen Gruppe B, Typ III, infiziert worden waren. Nach einer initialen i.v. Injektion von 25 mg CTX/kg und anschließender Dauerinfusion von 25 mg CTX/kg/Std. wurden die Konzentrationsverläufe im Serum und Liquor ermittelt. Die von den Autoren aus beiden Versuchsgruppen zusammengefaßten pharmakokinetischen Werte sind in Tab. 4 wiedergegeben. Bei 3 von 5 Kaninchen mit E. coli-Meningitis waren die Liquorproben steril, die 9 Std. nach Beginn der Dauerinfusion gewonnen wurden.

ARMENGAUD et al. (1) untersuchten die Liquorgängigkeit von Cefotaxim an einem Modell der experimentellen Staphylokokken-Meningitis beim Hund. 90 Minuten nach CTX-Injektion von 50 mg/kg haben sie Spitzenkonzentrationen von 13,8 µg/ml Liquor festgestellt (Tab. 4).

Die als Einzelwerte bei Patienten ermittelten Cefotaxim-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis und die bei experimenteller Meningitis veröffentlichten Meßwerte sind z.T. sehr hoch. Die genannten Ergebnisse beziehen sich allerdings oft auf Untersuchungen bei Meningitiserregern, die starke entzündliche Veränderungen der Meningen verursachen und dadurch die Liquorgängigkeit besonders erhöhen. Der Einsatz von Cefotaxim ist aber vor allem bei Meningitiden indiziert, die durch Ampicillin-resistente Enterobacteriaceae verursacht werden. Enterobakterien lösen - speziell bei Neugeborenen - nur mäßig starke entzündliche Reaktionen an den Meningen aus. Daher wird in der vorliegenden Studie die Liquorgängigkeit von Cefotaxim mit dem Modell der experimentellen E. coli-Meningitis (42) unter Induktion mittlerer Entzündungsgrade untersucht.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Material

Cefotaxim (HR 756), Hoechst-Roussel

Charge: No. 65 N-15

Mueller-Hinton Agar, Oxoid

Ketamin-hydrochlorid, Ketanest^{R}, Parke-Davis

Kaninchen: weiße Neuseeländer 2-4 kg Körpergewicht

Infusor: Braun-Unita

Infektionskeime: E. coli, WT 102
Stammsammlung des Instituts

Teststämme: E. coli V 6311/65
Bacillus subtilis ATCC 6633
Proteus morgani Bristol
Pseudomonas K 1118

Eiweißbestimmung: Folin-Ciocalteus-Reagenz^{R}, Merck
Q-Pak^{R}-Chemistry, Control for Spinal Fluid Analyses, Hyland

3.2 Bestimmung der Cefotaxim-Konzentrationen im Serum und Liquor

Alle Blut- und Liquoruntersuchungen werden unmittelbar nach Probenentnahme angesetzt. Die Konzentrationsbestimmungen erfolgen im standardisierten Agardiffusionstest. Die Untersuchungsproben werden jeweils in einer plangeschliffenen Testküvette zusammen mit Verdünnungsreihen von Cefotaxim-Standardsubstanz in gepooltem Kaninchenserum für die Konzentrationsbestimmungen im Serum und in Phosphatpufferlösung (pH 6,5) für die Messungen im Liquor angesetzt. Für die mikrobiologische Konzentrationsbestimmung des Cefotaxim werden zwei Teststämme angesetzt:

1. E. coli V 6311/65*, der hochempfindlich gegen Cefotaxim und daher für die Messung niedriger Konzentrationen

*) Für die Bereitstellung dieses Stamms wird Herrn Dr. med. E. Schrinner, Hoechst AG. Frankfurt, gedankt.

geeignet ist, wie sie im Liquor auftreten (untere Nachweisgrenze 0,04 µg CTX/ml).

2. Bacillus subtilis ATCC 6633 zur Messung höherer Konzentrationen, z.B. der Konzentrationen im Serum.

Wie bereits im Kapital 2.2. erwähnt, wird Cefotaxim zu dem antibakteriell weniger wirksamen Metaboliten Desacetyl-Cefotaxim abgebaut. Mit einem Teststamm, der gegen beide Substanzen empfindlich ist, wird die Konzentration von Cefotaxim allein nur dann erfaßt, wenn noch keine stärkere Metabolisierung stattgefunden hat. Ein möglicher Einfluß des Desacetyl-Cefotaxim auf unsere Meßergebnisse wird durch stichprobenartige Kontrolluntersuchungen mit zwei gegen das Desacetyl-Cefotaxim unempfindliche Teststämme ausgeschlossen. Diese Teststämme sind Proteus morgani Bristol* und Pseudomonas K 1118*. Die aus Tabelle 6 ersichtlichen Meßwerte der einzelnen Serumproben weichen nicht systematisch und nur in dem Maße voneinander ab, wie es von der Methode her zu erwarten ist. Die Konzentrationsbestimmungen mit den gegen Desacetyl-Cefotaxim unempfindlichen Kontrollstämmen ist nicht sehr genau, weil diese Stämme auch gegen Cefotaxim nicht sehr empfindlich sind. Dies erklärt die Schwankungsbreite zwischen einzelnen Meßwerten.

3.3 Medikation und Probengewinnung

Es werden Kaninchen, weiße Neuseeländer, von 2 - 4 kg Körpergewicht verwendet. Die Medikation von Cefotaxim erfolgt exakt nach kg Körpergewicht und stets intravenös als Einzelinjektion oder als Infusion mit Hilfe eines Infusors. Vor jeder Behandlung werden als Leerwert Blut- und Liquorproben zur Kontrolle auf unbeabsichtigte antibakterielle Aktivität entnommen. Blut- und Liquorproben

*) Für die Bereitstellung dieser Stämme wird Herrn Dr. K. Seeger, Hoechst AG. Frankfurt, gedankt.

Tab. 6: Ergebnisse der stichprobenartigen Nachuntersuchungen von Cefotaxim-Konzentrationen im Kaninchen-Serum (µg/ml), die zuerst mit dem Teststamm Bac. subtilis ATCC 6633 bestimmt und später mit den Teststämmen E. coli V 6311/65, Proteus morgani Bristol und Pseudomonas K 1118 nachkontrolliert wurden.

Kan. Nr. & Zeit nach Inf.-Beginn		B.subtilis	E.coli	Prot.Morg.Br.	Pseudomonas
K 69	4 Std.	48,6	51,7	31,4	43,3
	5 Std.	47,2	5o,4	33,0	43,0
	6 Std.	54,5	4o,5	42,7	47,9
K 70	4 Std.	85,2	103,4	77,4	72,1
	5 Std.	93,5	104,7	86,2	77,7
	6 Std.	93,5	92,7	100,1	81,1
K 38	3 Std.	94,4	97,3	80,9	79,6
	4 Std.	91,2	91,1	98,2	91,5
K 39	3 Std.	76,1	61,7	60,1	64,5
	4 Std.	94,0	86,4	87,2	97,8
K 40	3 Std.	124,1	94,0	105,5	102,0
	4 Std.	149,6	143,6	142,7	130,5
K 41	3 Std.	101,4	73,3	79,8	74,1
	4 Std.	79,5	85,8	90,6	75,6

werden "simultan" durch Herzpunktion bzw. Cisterna magna-Punktion bei 10 - 20-minütiger Ketamin-hydrochlorid-Narkose gewonnen. Das Liquorpunktat muß makroskopisch blutfrei sein. Das gelingt bei gesunden Kaninchen relativ leicht, obwohl der Zugang zur Cisterna magna, zwischen den Pyramidenbahnen und großen Venen liegend, sehr klein ist. Bei Meningitis sind die entzündlichen Hirnhäute leicht zerreißlich. Die Gefahr blutiger Punktionen ist dann besonders groß und damit die Ausfallquote von Liquorproben hoch. Spuren von Blutbeimengungen zum Liquor (in der Regel zwischen 5000 und 30.000 Erythrocyten/mm³) lassen sich kaum vermeiden, da die Punktionskanüle vor Einstich in die Cisterna die ca. 1,5 cm dicke Nackenmuskulatur durchdringen muß und stärkere Entzündungen der Meningen zu örtlichen leichten Sickerblutungen führen können. Nach Auszählung in der NEUBAUER-Kammer werden nur Liquores mit weniger als 10^5 Erythrocyten/mm³ Liquor, also mit weniger als 2% Erythrocyten/mm³ Liquor weiteruntersucht.

3.4 Induktion der experimentellen Meningitis

Die experimentelle Meningitis wird mit E. coli-Bakterien induziert. Vorversuche ergaben, daß eine intracisternale Inokulation von ca. 4000 lebenden E. coli-Keimen nach 18 - 24 Stunden eine generalisierte Meningitis mit nicht zu stark eitrigem Liquor hervorrief. Es werden jeweils 0,5 ml einer Bakteriensuspension in physiologischer Kochsalzlösung mit genau eingestellter Zahl lebender Keime instilliert. Voraussetzung für die Annahme einer generalisierten Meningitis und damit für den Behandlungsbeginn 18 - 24 Std. nach Inokulation ist ein Fieberanstieg bei den Versuchstieren auf über 40° C. Diese Annahme basiert auf den pathologisch-histologischen Untersuchungen von ROSIN (42), die bei diesem Fiebergrad regelmäßig

eine entzündliche leukocytäre Infiltration und Hyperämie der Leptomeninx und der zentralen Liquorräume von den Großhirnschenkeln bis zum Lendenmark zeigten. Zur genauen Definition des jeweiligen Entzündungsgrades der generalisierten Meningitis werden die Leukocytenzahl (NEUBAUER-Zählkammer) und der Eiweißgehalt in den Liquores bestimmt. Die Eiweißmessung wird spektrophotometrisch mit Folin-Ciocalteus-Reagenz^{R} nach der Methode von LOWRY et al. (29) durchgeführt (Kontrolle der Tests mit Q-Pak^{R}-Chemistry, Control for Spinal Fluid Analyses).

4. ERGEBNISSE DER LIQUORGÄNGIGKEIT VON CEFOTAXIM

4.1 Ergebnisse nach i.v. Einzelinjektionen

In Vorversuchen wurde ermittelt, daß die physiologische Elimination von Cefotaxim (CTX) aus dem Blut von Kaninchen wesentlich schneller ist als beim Menschen. Das Ziel ist es jedoch, im Kaninchen Blutspiegel und Konzentrationsverläufe zu erreichen, wie sie unter therapeutischen Bedingungen beim Menschen zu erwarten sind.

Eine günstige Abflachung des Konzentrationsgefälles im Kaninchenserum wird erreicht, wenn den Kaninchen eine Stunde vor Verabreichung der Cefotaximinjektion 1,5 g Probenecid (p-Depropylsulfamoylbenzoesäure) über eine Magensonde eingeflößt wird. Das Probenecid verursacht eine partielle Blockade im proximalen Tubulus der Niere und verlangsamt dadurch die Ausscheidung von Cefotaxim.

Die resultierenden Konzentrationsverläufe im Serum nach einmaliger i.v. Applikation von 20 mg Cefotaxim pro kg Körpergewicht sind im oberen Teil von Abb. 3 dargestellt und entsprechen etwa dem Verlauf beim Menschen nach einer Injektion von 2 g Cefotaxim i.v. (Abb.2). Die im Liquor resultierenden Konzentrationen bilden in Abb. 3 den unteren Kurvenschwarm. Die genauen Konzentrationsangaben und Mittelwerte im Serum und Liquor sind in Tab. 7 wiedergegeben. Die individuellen Eliminationshalbwertzeiten im Serum betragen durchschnittlich 55 Minuten. Die Eliminationshalbwertzeit von Cefotaxim aus dem Liquor wird mit Hilfe der arithmetischen Mittel der einzelnen Liquor-Konzentrationen zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten berechnet. Sie beträgt im Zeitraum 60 bis 180 Minuten nach Injektion ca. 120 Minuten. Eine visuelle Auswertung der Abb. 3 ergibt, daß die maximalen Liquor-Konzentrationen und die Serum-Konzentrationen zwischen der 4. bis 5. Stunde nach der Injektion von ungefähr gleicher Größenordnung sind.

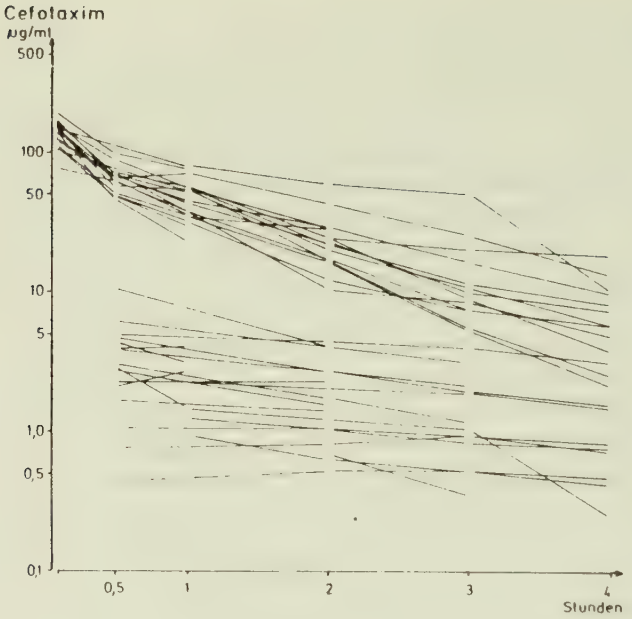

Abb. 3: Individuelle Konzentrationsverläufe von Cefotaxim im Serum (oberer Bereich) und im Liquor (unterer Bereich) bei Kaninchen mit experimenteller Meningitis nach i.v. Einzelinjektion von 20 mg/kg Körpergewicht.

Tab.7: Cefotaxim-Konzentrationen im Serum (µg/ml) und Liquor (µg/ml) und das Konzentrationsverhältnis V (in %) bei 20 Kaninchen mit E. coli-Meningitis nach intravenöser Cefotaxim-Einzelinjektion von 20 mg/kg.

Kan. Nr.	Cefotaxim-Konzentrationen nach jeweils 5 min. Serum	30 min. Serum	30 min. Liq.	30 min. V	60 min. Serum	60 min. Liq.	60 min. V	120 min. Serum	120 min. Liq.	120 min. V	180 min. Serum	180 min. Liq.	180 min. V	240 min. Serum	240 min. Liq.	240 min. V
1	78,8	61,9	2,33	3,76	34,8	-	-	28,2	2,37	8,40	-	-	-	-	-	-
2	197,2	98,4	3,95	4,01	75,8	4,12	5,44	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	181,0	65,7	2,71	4,12	72,2	-	-	43,8	1,56	3,56	24,5	-	-	13,0	-	-
4	127,2	66,2	1,69	2,55	45,0	-	-	29,9	1,41	4,72	-	-	-	-	-	-
8	156,1	89,6	2,81	3,14	55,9	1,48	2,65	16,6	-	-	-	0,93	-	-	0,24	-
9	102,2	-	3,01	-	52,4	-	-	20,2	1,76	8,71	10,7	1,16	10,84	5,2	-	-
12	148,1	56,8	0,77	1,36	54,1	-	-	29,9	0,81	2,71	16,8	0,88	5,24	9,7	0,72	-
13	125,8	69,0	10,65	15,43	37,5	-	-	17,5	4,07	23,26	7,4	-	-	-	-	-
14	125,6	65,6	-	-	53,7	-	-	24,4	0,69	2,83	20,2	0,35	1,73	19,0	-	-
17	134,9	71,3	4,74	6,65	57,5	-	-	24,3	2,72	11,19	8,9	1,90	21,35	3,7	1,48	40,00
19	110,7	47,9	4,48	9,35	33,8	3,11	9,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	162,8	61,1	-	-	37,5	0,96	-	10,5	0,67	-	8,2	0,52	-	4,8	0,42	-
23	137,4	45,8	2,11	-	21,4	2,75	2,56	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	126,1	67,9	6,23	9,18	38,1	-	-	16,2	-	-	5,2	3,14	60,38	2,1	-	-
26	149,8	67,2	0,44	0,65	43,1	-	-	22,7	0,52	2,29	9,9	0,52	5,25	7,4	0,47	6,35
27	114,8	50,3	3,82	7,59	36,8	-	-	42,7	2,63	6,16	5,5	2,10	38,18	2,5	-	-
28	148,5	101,4	1,08	1,07	84,4	-	-	62,1	1,06	1,71	50,1	-	-	10,6	0,82	7,74
29	159,4	80,0	4,94	6,18	86,9	-	-	22,0	4,56	20,73	18,6	4,00	21,51	26,1	3,17	12,15
32	124,9	47,3	-	-	32,1	-	-	12,6	-	-	7,5	0,83	11,07	5,6	0,75	13,39
34	135,2	70,3	-	-	54,9	2,31	4,21	21,4	-	-	11,5	0,88	7,65	8,1	1,51	18,64
$\bar{x}_a$	137,2	67,6	3,49	5,36	50,4	2,46	4,83	26,2	1,91	8,02	14,6	1,43	18,32	9,1	1,06	16,38

Die Liquor-Konzentrationen 30 Min. nach Injektion variieren zwischen 0,44 und 10,65 µg/ml. Diese Variationsbreite entspricht den beim Menschen ermittelten Werten und ist im wesentlichen durch die unterschiedlichen Entzündungsgrade bedingt. Der Eiweißgehalt im Liquor variiert zwischen 42 und 661 mg/ml mit einem Schätzwert des Medians von 218 mg/100 ml, die Leukozytenzahlen zwischen 550 und 8600 Zellen/mm³ mit einem Schätzwert des Medians von 3450 Zellen/mm³.

4.2 Ergebnisse nach Dauerinfusion

Einen besseren Aufschluß über die Liquorgängigkeit eines Medikaments als Einzelinjektionen geben Untersuchungen mit Dauerinfusionen und dadurch stationärer Konzentration im Serum (steady state). Abb. 4 zeigt die Ergebnisse von zwei Untersuchungsserien, Serie I und II, mit jeweils 11 Kaninchen, die nach einer schnellen Cefotaxim-Anfangsinjektion von 5 mg/kg eine anschließende Dauerinfusion von 30 mg/kg/h in den ersten beiden Stunden und 33,3 mg/kg/h in den darauffolgenden Stunden erhalten. Die Erhöhung der Infusionsdosis nach 2 Std. erfolgt aufgrund von Vorversuchen, die gezeigt haben, daß bei konstanter Infusionsdosis von 30 mg/kg/h die Serumkonzentrationen sich nach 2 Std. leicht senkten. Mit der Erhöhung der Infusionsdosis nach 2 Std. können Serumspiegel von ca. 75 µg/ml gehalten werden. Die Punkte der Abb.4 repräsentieren die Mittelwerte, die vertikalen Linien die Standardabweichung der Meßwerte. Unter diesen Bedingungen kommt es ab der 2. bis 4. Std. zu einem Verteilungsgleichgewicht. Die Übertrittsrate beträgt 4 Stunden nach Infusionsbeginn - trotz der anhaltend hohen Serumspiegel - im Mittel 2,15 % für Untersuchungsserie I und 1,72 % für Serie II. Werden beide Untersuchungsserien zusammengefaßt ergibt sich ein Mittelwert ($\bar{x}_a$) von 1,94.

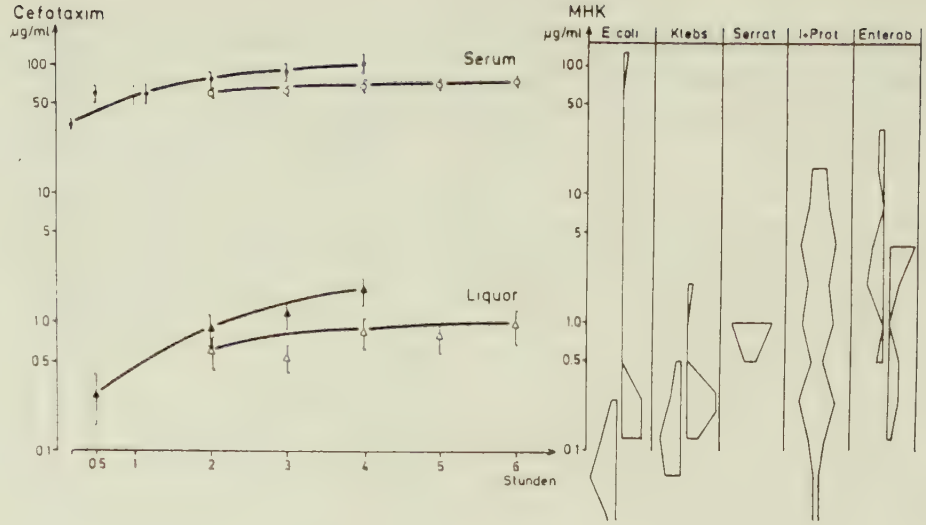

Abb. 4, Links: Mittelwertkurven der Cefotaxim-Konzentrationen im Serum (obere Kurven) und Liquor (untere Kurven) bei experimenteller Meningitis in zwei Versuchsserien mit jeweils 11 Kaninchen und 4- bzw. 6-stündiger Dauerinfusion (Dosierung siehe Text).
Rechts: Antibakterielle Aktivität von Cefotaxim dargestellt in Form von Spindeln, wobei die Breite der Spindeln die relative Anzahl der untersuchten Stämme anzeigt, deren MHK-Werte den auf der Ordinate aufgetragenen Cefotaxim-Konzentrationen entspricht. Die MHK-Werte sind mit freundlicher Erlaubnis entnommen bei (37,38).

Die einzelnen Konzentrationen und Mittelwerte im Serum und Liquor sind in Tab. 8 und Tab. 9 angegeben.

Die Infektionsgrade in beiden Versuchsserien weichen nur wenig von einander ab. Die im Liquor gemessenen Eiweißkonzentrationen beider Versuchsserien zusammen bewegen sich zwischen 46 und 691 mg/dl mit einem Schätzwert des Medians von 128 mg/dl, die Leukozyten zwischen 200 und 7000 Zellen/mm^3 mit einem Schätzwert des Medians von 2350 Zellen/mm^3.

Um die Abhängigkeit der Liquorgängigkeit vom Entzündungsgrad zu prüfen, werden die Übertrittsraten in Relation zum Proteingehalt der Liquorproben ermittelt und in Abb. 5 graphisch aufgetragen. Die Übertrittsrate ist definiert als das Verhältnis Liquor-Konzentration von Cefotaxim zur Serum-Konzentration mit 100 multipliziert. In diese Grafik sind die Meßwerte der Liquorproben einbezogen, die den Versuchstieren jeweils 4 Std. nach Infusionsbeginn entnommen wurden. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Serum und Liquor. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Eiweiß-Konzentration zwischen 50 und 260 mg/dl. In Einzelfällen sind niedrigere oder auch sehr viel stärkere Entzündungsgrade vorhanden. Eine am Punkteschwarm in Abb.5 zeichnerisch orientierte Kurve zeigt wie die Übertrittsrate von Cefotaxim in Abhängigkeit vom Eiweißgehalt im Liquor ansteigt. Vorversuche ergaben, daß Cefotaxim bei gesunden Tieren bei den in dieser Studie gewählten Serum-Konzentrationen nicht in den Liquorraum penetriert. In der Literatur wird bestätigt, daß Cefotaxim bei Mensch und Tier nicht durch gesunde Meningen penetriert (24, 33). Dieser Sachverhalt ist in Abb. 5 dadurch berücksichtigt worden, daß die gezeigte Kurve die Abszisse bei der normalen Eiweißkonzentration von ca. 10 mm/dl schneidet.

Tab.8: Cefotaxim-Konzentrationen im Serum (µg/ml) und Liquor (µg/ml) und das Konzentrationsverhältnis V (in %) bei 11 Kaninchen (Serie I) mit E.coli-Meningitis nach schneller Anfangsinjektion von 5 mg/kg und anschließender Dauerinfusion von 30 mg/kg in der 1. und 2. Stunde und 33,3 mg/kg in der 3. bis 6. Stunde.

Kan. Nr.	Cefotaxim-Konzentrationen nach jeweils 5 min. Serum	30 min. Serum	30 min. Liq.	30 min. V	60 min. Serum	120 min. Serum	120 min. Liq.	120 min. V	180 min. Serum	180 min. Liq.	180 min. V	240 min. Serum	240 min. Liq.	240 min. V
52	41,6	45,6	0,64	1,40	49,6	70,3	1,49	2,12	63,9	1,26	1,97	54,0	1,44	2,67
57	46,4	38,7	0,31	0,80	29,7	36,2	0,42	1,16	40,4	0,74	1,83	53,6	0,93	1,74
58	24,3	21,9	0,07	0,32	18,4	28,5	0,15	0,53	50,0	0,36	0,72	59,8	0,51	0,85
74	33,6	91,8	2,22	2,42	95,3	116,8	1,30	1,11	150,2	3,70	2,46	119,7	5,46	4,56
75	29,2	81,8	0,74	0,90	99,2	143,3	2,04	1,42	121,8	2,13	1,75	207,5	5,17	2,49
76	21,2	50,6	0,52	1,03	54,5	72,1	1,75	2,43	84,8	1,55	1,83	115,0	2,97	2,58
77	40,8	86,3	0,09	0,10	96,7	120,4	0,95	0,79	121,0	-	-	146,7	2,07	1,41
78	36,3	43,7	0,35	0,80	44,6	53,2	1,80	3,38	45,4	0,87	1,92	42,1	1,64	3,90
79	52,5	118,7	0,02	0,02	153,7	134,1	0,28	0,21	159,4	0,29	0,18	182,3	0,74	0,41
80	42,5	87,7	0,99	1,13	78,4	101,8	2,52	2,48	158,6	4,03	2,54	213,6	5,29	2,48
81	27,5	65,2	0,13	0,20	51,2	79,5	0,63	0,79	109,4	0,98	0,90	176,6	1,05	0,59
$\bar{x}$	36,0	66,5	0,55	0,83	77,1	86,9	1,21	1,49	103,2	1,59	1,61	124,6	2,48	2,15

Tab.9: Cefotaxim-Konzentrationen im Serum (µg/ml) und Liquor (µg/ml) und das Konzentrationsverhältnis V (in %) bei 11 Kaninchen (Serie II) mit E.coli-Meningitis nach schneller Anfangsinjektion von 5 mg/kg und anschließender Dauerinfusion von 30 mg/kg in der 1. und 2. Stunde und 33,3 mg/kg in der 3. bis 6. Stunde.

Kan. Nr.	Cefotaxim-Konzentrationen nach jeweils 120 min. Serum	Liq.	V	180 min. Serum	Liq.	V	240 min. Serum	Liq.	V	300 min. Serum	Liq.	V	360 min. Serum	Liq.	V
60	41,6	0,16	0,38	50,4	0,32	0,63	56,0	0,43	0,77	61,9	0,59	0,95	70,0	0,47	0,67
61	63,7	0,20	0,31	45,3	0,46	1,02	49,0	0,37	0,76	53,0	0,30	0,57	59,8	0,29	0,48
62	64,2	0,26	0,40	66,0	0,34	0,52	69,0	0,47	0,68	75,4	0,61	0,81	109,6	0,73	0,67
63	38,9	0,31	0,80	42,0	-	-	45,0	0,40	0,89	45,7	0,41	0,90	53,1	-	-
67	63,6	1,07	1,68	63,0	-	-	62,8	1,46	2,32	53,7	-	-	50,3	-	-
68	65,2	3,12	4,79	77,0	-	-	90,5	3,62	4,00	103,9	2,84	2,73	98,3	2,36	2,40
69	45,2	0,58	1,28	47,0	0,63	1,34	48,6	0,69	1,42	47,2	0,88	1,86	54,5	1,14	2,09
70	73,8	1,38	1,87	79,0	1,46	1,85	85,2	1,58	1,85	93,5	1,75	1,87	93,5	2,73	2,92
71	62,0	2,45	3,95	74,0	-	-	87,5	4,54	5,19	104,4	-	-	118,0	-	-
72	67,2	0,38	0,57	78,0	-	-	90,5	0,36	0,40	112,8	0,50	0,44	111,6	0,56	0,50
73	111,2	0,65	0,58	118,0	-	-	128,2	0,74	0,58	112,7	1,37	1,21	105,3	2,53	2,40
$\bar{x}_a$	63,3	0,96	1,51	67,3	0,64	1,07	73,9	1,33	1,72	78,6	1,03	1,26	84,0	1,35	1,52

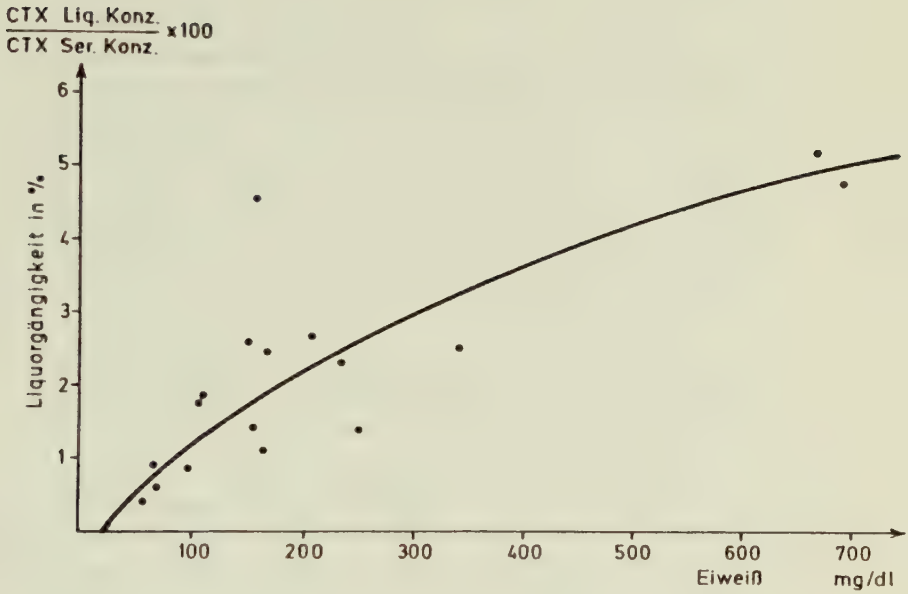

Abb. 5: Übertrittsraten von Cefotaxim aus dem Serum in den Liquor in Relation zum Proteingehalt der Liquorproben, vier Stunden Nach Infusionsbeginn bei 17 Kaninchen mit experimenteller Meningitis.

5. DISKUSSION

5.1 Untersuchungsmodell

Das Studium der Liquorgängigkeit von Antibiotika mit Hilfe der experimentellen Meningitis am Kaninchen hat sich bereits mehrfach bewährt (42, 48). Die Besonderheiten des auch bei dieser Studie praktizierten Verfahrens und zugleich die Unterschiede zu den Modellen anderer Experimentatoren werden im folgenden aufgeführt:

1. Der Kopf der Kaninchen wird nicht in einer Apparatur fixiert; die Tiere stehen während des Versuchs nicht unter Dauernarkose; stattdessen erfolgen die Liquorentnahmen bei 10-minütiger Kurznarkose freihändig.

   Andere Autoren (35, 43) halten die Kaninchen unter Dauernarkose und fixieren den Kopf in einem stereotaktischen Apparat. Diese Methode erlaubt zwar eine exakte Einstellung der Punktionsnadel auf die Cisterna magna unter Röntgenkontrolle und stellt somit geringere Anforderungen an den Experimentator, der bemüht ist, blutfreie Proben zu entnehmen. Sie birgt jedoch die Gefahr, daß die Pharmakokinetik der Medikamente im Versuchstier durch die Dauernarkose und ihren Einfluß auf den Kreislauf der Tiere verändert sein kann.

2. Da Cefotaxim ein Medikament gegen Enterobakterien ist, wird die experimentelle Meningitis mit einem Gramnegativen Stäbchenbakterium, einem E. coli-Stamm induziert.

   MORIKAWA et al. (35) und ARMENGAUD et al. (1) induzieren die experimentelle Meningitis durch intracisternale Inokulation von Staphylococcus aureus, obwohl Cefotaxim zur Therapie der Staphylokokken-Meningitis nicht indiziert ist. Staph. aureus produziert sehr

aggressive gewebszerstörende Exotoxine. Dadurch kann die Liquorgängigkeit von Cefotaxim bei Staphylokokken-induzierter Meningitis höher sein als bei Meningitiden, die durch Enterobakterien verursacht werden. Enterobacteriaceae greifen die Blut-Liquor-Schranke nicht so stark an wie Staph. aureus oder die klassichen Meningitiserreger.

3. Entsprechend den Verhältsnissen bei der Neugeborenen-Meningitis werden in dieser Arbeit mittelstarke Entzündungsgrade der Meningen durch intracisternale Inokulation von ca. 4000 lebenden E. coli-Zellen induziert.

   Im Gegensatz hierzu inokulieren SCHAAD et al. (43) intracisternal 2 x 10^6 bis 9 x 10^6 E. coli, Typ K 1, zur Erzeugung der experimentellen Meningitis. Der Entzündungsgrad wird von ihnen nicht durch Angaben über die Leukozytenzahl oder den Eiweißgehalt in den Liquores beschrieben.

   Auch in den Experimenten von MORIKAWA et al. (35) wird die Meningitis mit einer hohen Keimzahl - 0,5 ml einer Suspension von 10^8 Bakterien/ml - erzeugt.

   In der vorliegenden Studie war bereits die einmalige intracisternale Inokulation von ca. 4000 Keimen ausreichend, um einen Fieberanstieg bei den Versuchstieren von über 40° C zu verursachen. Pathologisch-histologische Untersuchungen zeigten (42), daß bei dieser Körpertemperatur eine Entzündung der Meningen von den Großhirnschenkeln bis zum Lendenmark vorliegt (siehe Kap. 3.3).

4. Die Cefotaxim-Serumkonzentrationen im Versuchstier werden den pharmakokinetischen Verhältnissen wie in der Therapie beim Menschen angepaßt. Dadurch werden die Bedingungen für die Diffusion des Antibiotikums aus dem

Serum in den Liquor der therapeutischen Situation angeglichen. Diese wichtige Voraussetzung für eine Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf die Meningitisbehandlung beim Menschen wird von anderen Autoren oft nicht beachtet.

Den Tierversuchen in dieser Studie werden die beim Menschen gemessenen Konzentrationsverläufe im Serum nach i.v. oder i.m. Injektion von 1000 bzw. 2000 mg Cefotaxim, Tab. 2 und 3, Abb. 1 und 2, zugrunde gelegt.

5. Um die natürliche Liquorproduktion und den Übertritt von Cefotaxim aus dem Blut in den Liquorraum nicht in unzulässiger Weise zu stören, wurde die Zahl der Liquorpunktionen pro Kaninchen auf maximal vier begrenzt.

Durch diese 5 Versuchsbedingungen lassen sich die systematischen - bei ROSIN (42) ausführlich diskutierten - Unterschiede zwischen dem Tiermodell und der Meningitis beim Menschen reduzieren und die Relevanz der Ergebnisse für die Klinik erhöhen. Dennoch muß die Interpretation der hier dargestellten Befunde mit Zurückhaltung erfolgen und immer im Vergleich zu den beim Menschen ermittelten Einzelbeobachtungen gesehen werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse zur Liquorgängigkeit von Cefotaxim

Aufgrund der sehr starken antibakteriellen Aktivität wurde Cefotaxim bereits häufig zur Meningitistherapie eingesetzt (3, 6, 16, 27, 29, 41, 47). Dabei waren vereinzelt Konzentrationsmessungen von Cefotaxim im Liquor bei Patienten möglich (siehe Tab. 4). Diese Ergebnisse und einige tierexperimentelle Untersuchungen erwecken den Eindruck, daß Cefotaxim in stärkerem Maße

in den Liquorraum penetriert als die Cephalosporine der 1. bis 3. Generation.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie hingegen zeigen, daß Cefotaxim nicht den Anspruch erheben kann, die Blut-Liquorschranke besser zu penetrieren als die älteren Cephalosporine. Die mittlere Penetrationsrate von ca. 1,9 % bei mäßigem Entzündungsgrad entspricht dem pharmakokinetischen Verhalten der übrigen Cephalosporine z.B. von Cephalothin (9, 31) und Cefamandole (49).

Dennoch muß dem Cefotaxim ein wichtiger Platz in der Therapie von Meningitiden eingeräumt werden. Der Grund dafür ist die hohe antibakterielle Aktivität, die es ermöglicht, daß viele Meningitis-Erreger trotz niedriger Cefotaxim-Konzentrationen im Liquor gehemmt werden.

Dies wird durch Abb. 4 veranschaulicht. Die Abbildung zeigt die mittleren im Liquor gemessenen Cefotaxim-Konzentrationen im Vergleich zu den minimalen Hemmkonzentrationen (MHK), die bei NAUMANN et al. (37, 38) für Cefotaxim bei Enterobacteriaceae ermittelt wurden.

Diese MHK-Werte sind für einen solchen Vergleich insbesondere geeignet, weil die untersuchten Bakterien beim angewandten Makro-Bouillon-Verdünnungstest (ICS-Verfahren) ähnlich gute Vermehrungsmöglichkeiten haben wie im Liquor cerebrospinalis. Die Verteilung der MHK-Werte wird als Spindel dargestellt. Die Breite der Spindeln repräsentiert die relative Anzahl der untersuchten Stämme, die bei der jeweiligen am linken Rand ausgewiesenen Antibiotikum-Konzentration im Wachstum gehemmt werden. Zum Teil sind die Spindeln in zwei Hälften geteilt. Die linke Hälfte umfaßt jeweils die MHK-Werte von Gentamicin-sensiblen, die rechte Hälfte von Gentamicin-resistenten Stämmen von E. coli, Klebsiella und Enterobacter, die jeweils auch starke Bildner von Betalactamasen sind.

Der Vergleich in Abb. 4 zeigt, daß Cefotaxim im Liquor - auch bei mittleren Entzündungsgraden - gegen die meisten E. coli- und Klebsiella-Stämme effektiv ist. Auch bei Serratia-Meningitiden wird Cefotaxim sehr nützlich sein. Dies ist ein besonderer Fortschritt für Meningitiden nach neurochirurgischen Eingriffen.

Somit werden auch ohne die Annahme einer besonders guten Liquorgängigkeit bei einer hochdosierten Meningitisbehandlung im Liquor Konzentrationen erreicht, die für viele Erreger bakteriostatisch effektiv sind. BRÜCKNER et al. kommen zu einer ähnlichen Beurteilung ihrer Therapieerfolge bei der Meningitisbehandlung mit Cefotaxim (6). Obwohl nicht in Abb. 4 gezeigt, sollte nicht unerwähnt bleiben, daß die im Liquor erreichbaren Cefotaxim-Konzentrationen auch geeignet wären, Meningitiden durch Ampicillin-resistente Haemophilus influenzae-Stämme zu behandeln, deren MHK-Werte für Cefotaxim bei 0,01 - 0,03 µg/ml liegen (18). Gegen Pseudomonasinfektionen ist Cefotaxim wegen zu hoher MHK-Werte nicht indiziert.

Außer einer für die Behandlung vieler Erreger ausreichenden Liquorgängigkeit besitzt Cefotaxim zwei weitere positive Eigenschaften:

1. In Kombination mit Aminoglykosiden, die nur eine geringe therapeutische Breite aufweisen, läßt sich - vergleichbar mit den herkömmlichen Cephalosporinen - ein synergistischer Effekt mit Cefotaxim erzielen (23, 57). Dies ist insbesondere für die Behandlung gegen Indol-positive Proteus- und gegen Enterobacter-Stämme empfehlenswert. Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, ist Cefotaxim allein gegen diese Erreger nicht immer ausreichend wirksam.

2. Wie bereits in Kapital 2.2 und 3.1. erwähnt, besitzt der Hauptmetabolit von Cefotaxim auch eine beachtliche

antibakterielle Aktivität und kann zur Bekämpfung der krankheitsverursachenden Erreger beitragen (53).

Die im Liquor erreichten Konzentrationen des Desacetyl-Cefotaxim (DES-CTX) liegen in der Studie von KAZMIERCZAK et al. (22) 2 Std. p.i. zwischen 0,88 und 10,6 µg/ml bei verschiedenen Patienten (vergl. auch Kapitel 2.4).

Der therapeutische Nutzen von Desacetyl-Cefotaxim läßt sich jedoch nicht zuverlässig kalkulieren, da nach WISE et al. (53) die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) des DES-CTX beträchtlich in Abhängigkeit vom Erreger differieren.

Im klinischen Einzelfall kann auch eine eingeschränkte Nierenfunktion zu höheren oder länger anhaltenden Konzentrationen von Cefotaxim und seinem Hauptmetaboliten im Serum und bei Meningitis auch im Liquor beitragen (51, 56). WRIGHT und WISE (56) ermittelten bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Cefotaxim-Halbwertzeit im Serum von 0,82 Stunden, bei Patienten mit Niereninsuffizienz von bis zu 6,2 Std. Die entsprechenden Werte für Desacetyl-Cefotaxim betragen nach einer anderen Studie von WISE et al. (55) 1,5 bzw. 10 Stunden. Zusätzlich werden die DES-CTX-Konzentrationen von der Funktion der Leber beeinflußt. Bei einer Leberinsuffizienz ist die Bildung des Metaboliten reduziert (55). HEIMANN und SEEGER (15) haben nachgewiesen, daß bei Neugeborenen nicht mehr als 30 - 40 % der verabreichten Cefotaxim-Dosis metabolisiert werden und daß Desacetyl-Cefotaxim 2,5-mal langsamer aus dem Serum ausgeschieden wird als Cefotaxim.

5.3 Schlußfolgerungen für die Therapie beim Menschen

Auf der Grundlage dieser Arbeit und den Erfahrungsberichten aus der klinischen Praxis lassen sich für die Therapie der Meningitis mit Cefotaxim folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Für die Neugeborenen-Meningitis:

Da die antibakterielle Aktivität von Cefotaxim gegen E. coli und auch viele andere Enterobacteriaceae sehr hoch ist und heute nicht mehr regelmäßig mit Ampicillin-empfindlichen E. coli bei der Neugeborenen-Meningitis gerechnet werden kann, ist Cefotaxim (150 - 200 mg/kg/d aufgeteilt auf vier Einzelgaben) in Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum (3 - 4 x 1,5 mg/kg/d) zur primären Behandlung der Meningitis bis zum Vorliegen des Antibiogramms empfehlenswert.

Falls sich der Erreger als Ampicillin-empfindlich erweisen sollte, ist jedoch die Umstellung auf die klassische Behandlungsweise mit Ampicillin (200 - 300 mg/kg/d) plus Aminoglykosid (3 - 4 x 1 mg/kg/d) zu empfehlen, die sich vielfach bewährt hat. Eine Nachbehandlung mit Chloramphenicol oder bei ausgewiesener Empfindlichkeit des Erregers mit dem Kombinationspräparat Sulfamethoxazol/Trimethoprim kann indiziert sein.

2. Für die posttraumatische Meningitis:

Auch die posttraumatische bzw. postoperative Meningitis wird heute häufig durch Enterobacteriaceae verursacht. Hierzu gehören hochresistente Keime aus dem Hospitalmilieu. Daher empfiehlt sich Cefotaxim in Kombination mit einem Aminoglykosid auch hier für die Initialbehandlung. Wegen der schnellen Ausscheidung und Metabolisierung von Cefotaxim wird empfohlen, die Tagesdosis nicht auf weniger als vier Einzelgaben zu verteilen. Wenn Staphylokokken mitberücksichtigt werden sollen, ist eine Kombinationsbehandlung mit Cefotaxim (150 - 200 mg/kg/d) plus Oxacillin (200 mg/kg/d) plus einem Aminoglykosid (4 x 1 mg/kg/d) angezeigt. Nach

Erregerdiagnose und Erstellung des Antibiogramms wird eventuell einem anderen, im vorliegenden Fall aktiveren Betalactam-Antibiotikum, z.B. Lamoxactam oder einem Carboxyl/Ureidopencillin, der Vorzug vor Cefotaxim zu geben sein.

3. Für die Meningitis durch Haemophilus influenzae mit Ampicillin-Resistenz:

   Cefotaxim ist zur Behandlung einer Meningitis durch einen Ampicillin-resistenten Haemophilus-Stamm indiziert, wenn nicht mit Chloramphenicol behandelt werden kann bzw. die Gefahr hämatotoxischer Nebenwirkungen vermieden werden soll.

4. Für die Meningitis bei Patienten mit Penicillin-Allergie:

   Für eine Behandlung von Meningokokken- oder Pneumokokken-Meningitiden oder Meningitiden durch Ampicillin-empfindliche Haemophilus-Stämme besteht nur dann eine Indikation, Cefotaxim zu wählen, wenn der Patient Penicillin-allergisch ist.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Cefotaxim gehört zu den neuen Cephalosporinen, die aufgrund einer sehr starken antibakteriellen Aktivität auch für die Meningitistherapie in Frage kommen. In der vorliegenden Studie wird die Liquorgängigkeit von Cefotaxim am Tiermodell mit experimentell erzeugter E. coli-Meningitis untersucht.

Bei mäßigem Entzündungsgrad der Meningen unterscheidet sich die Penetration von Cefotaxim durch die Blut-Liquor-Schranke nicht von der für ältere Cephalosporine beschriebenen Liquorgängigkeit. Dennoch lassen sich aus einem Vergleich der im Liquor cerebrospinalis erreichbaren Cefotaxim-Konzentrationen mit den minimalen Hemmkonzentrationen von Cefotaxim gegen Enterobacteriaceae klare Indikationen und einige Vorteile für die Behandlung der posttraumatischen Meningitis und der Neugeborenen-Meningitis mit Cefotaxim ableiten. Auf die Notwendigkeit kurzer Applikationsintervalle bei der Therapie mit Cefotaxim wird hingewiesen (im Minimum 6-stündliche Injektion). Die Kombination von Cefotaxim mit einem Aminoglykosid wird angeraten. Sonderindikationen für Cefotaxim sind Meningitiden durch Ampicillin-resistente Haemophilus-Stämme oder Meningitiden bei Penicillin-allergischen Patienten.

7. LITERATUR

1. ARMENGAUD, M., AUVERGNAT, J.-CH., LE NET, R., MASSIP, P., VAN THO, T.: Des concentrations des antibiotiques dans le LCR au cours des traitements des méningites bactériennes aiguês. Conséquences pratiques.
Med et Hyg. 37, 394-400 (1979)

2. BAX, R., WHITE, L., REEVES, D., INGS, R., BYWATER, M., HOLT, H.: Pharmacokinetics of Cefotaxime and its Desacetyl Metabolite.
11th Int. Congress Chemother., Boston 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 155-177, ASM, Washington D.C. (1980)

3. BELOHRADSKY, B.H., GREISS, D., MARGET, W., BRUCH, K., KAFETZIS, D., PETERS, G.: Intravenous Cefotaxime in Children with Bacterial Meningitis.
The Lancet I, 61-63 (1980)

4. BERGAN, T., SOLBERG, R.: Assay of Cefotaxime by High-Pressure-Liquid Chromatography.
Chemotherapy 27, 155-165 (1981)

5. BROWN, J.D., MATHIES, A.W., IVLER, D. Jr., WARREN, W.S., LEEDOM, J.M.: Variable results of cephalothin therapy for meningococcal meningitis.
Antimicrob. Agents Chemother. 1969, 432-44o (1970)

6. BRÜCKNER, O., COLLMANN H., HOFFMANN, H.G.: Cefotaxime in Treatment of Meningitis and Ventriculitis? Evaluation of Drug Concentrations in Human Cerebrospinal Fluid.
Intensive Care Med. 8, 33-38 (1982)

7. CLUMECK, N., VANHOOF, R., VANLAETHEM, Y., BUTZLER, J.P.: Therapeutic Effectiveness and Pharmacokinetic Results of Cefotaxime (HR-756) in Human Infections Due to Multiresistant Bacteria. 11th Int. Congress Chemother., Boston 1979. Curr. Chemother. Infect. Dis. 122, ASM, Washington D.C. (1980)

8. COUNTS, G.W., TURCK, M.: Antibacterial Activity of a New Parenteral Cephalosporin - HR-756: Comparison with Cefamandole and Ceforanide. Antimicrob. Agents Chemother. 16, 64-68 (1979)

9. FISHER, L.S., CHOW, A.W., YOSHIKAWA, T.T., GUZE, L.B.: Cephalithin and cephaloridine therapy for bacterial meningitis. Ann. Intern. Med. 82, 689-693 (1975)

10. FRANCKE, E.L., NEU, H.C.: Intravenous Therapy with new Betalactam Compounds of Meningitis due to multi-resistant E. coli and Klebsiella pneumoniae. Rev. Infect. Dis. (Zitiert von Landesmann (27))

11. FU, K.P., ASWAPOKEE, P., HO, I., MATTHIJSSEN, C., NEU, H.C.: Pharmacokinetics of Cefotaxime. Antimicrob. Agents Chemother. 16, 592-597 (1979)

12. GRASSI, G.G., DIONIGI, R., FERRARA, A., POZZI, E.: Penetration of HR-756 (Cefotaxime) in Lung Tissue and Bronchial Secretions. 11th Int. Congress Chemother., Boston 1979. Curr. Chemother. Infect. Dis. 12o-121, ASM, Washington D.C. (1980)

13. HALL, W.H., OPFER, B., GERDING, D.N.:
Comparative Antibacterial Activity of the Cephalosporins LY 127935 (al-Oxacephem), Cefotaxime (HR-756), and Cefoperazone (T-1551). 11th Int. Congress Chemother., Boston 1979. Curr. Chemother. Infect. Dis. 89-91, ASM, Washington D.C. (198o)

14. HAMILTON-MILLER, J.M.Z., BRUMFITT, W., REYNOLDS, A.V.: Cefotaxime (HR-756 a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity in vitro.
J. Antimicrob. Chemother. 4, 437-444 (1978)

15. HEIMANN, G., SEEGER, K.: Clinical pharmacology and pharmacokinetics of Cefotaxime in the neonatal period.
11th Int. Congress Chemother. Florence, Italy (1981)

16. HELWIG, H.: Wege und Irrwege der Meningitistherapie. Kritischer Überblick über die letzten 20 Jahre. Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde. 77. Tagung in Düsseldorf (1981)

17. HITZENBERGER, G.: Cefotaxime: Report on the pharmacokinetic parameters of Cefotaxime when administered intravenously and intramuscularly to healthy male volunteers. (Gutachten). Med. Univ.-Klinik, Abtlg. f. Klin. Pharmakologie, Wien, Österreich.

18. JONES, R.N., BARRY, A.L., THORNSBERRY, C., GERLACH, E.H., FUCHS, P.C., GAVAN, T.L., SOMMERS, H.M.: Ceftazidime, a pseudomonas-active cephalosporin: In-vitro antimicrobial activity evaluation including recommendations for disc diffusion susceptibility tests.
J. Antimicrob. Chemother. 8, Suppl.B, 187-211 (1981)

19. JORGENSEN, J.H., CRAWFORD, S.A., ALEXANDER, G.A.: In Vitro Activities of Moxalactam and Cefotaxime Against Aerobic Gram-Negative Bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother. 17, 937-942 (1980)

20. KAPLAN, S.L., MASON, E.O.Jr., GARCIA, H., KVERNLAND, S.J., LOISELLE, E.M., ANDERSON, D.C., MINTH, A.A., FEIGN, R.D.: Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of moxalactam in children with bacterial meningitis.
J. Pediatr. 98, 152-157 (1981)

21. KAYSER, F.H.: Microbiolocical Studies on Cefoperazone.
Clinical Therapeutics, 3, Special Issue, 24-29 (1980)

22. KAZMIERCZAK, A., PORTIER, H., CHANDESRIS, C., POTHIER, P., LABIA, R.: Determination by High-Pressure Liquid Chromatography of Cefotaxime and Desacetyl Cefotaxime Concentrations in Cerebrospinal Fluid of Adults with Bacterial Meningitis.
12th Int. Congress Chemother., Florence, 1981.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 582-583, ASM, Washington D.C. (1981)

23. KLASTERSKY, J., GAYA, H., ZINNER, S.H., BERNARD, C., RYFF, J.C. & EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Cefotaxime and Amikacin: Results of in Vitro and in Vivo Studies Against Gram-negative Bacteria and Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 55-61 (198o)

24. KOSMIDIS, J., STATHAKIS, C., MANTOPOULOS, POURIEZI, T., PAPATHANASSIOU, B., DAIKOS, G.K.: Clinical Pharmacology of Cefotaxime Including Penetration into Bile, Sputum, Bone and Cerebrospinal Fluid.
J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 147-151 (980)

25. KURTZ, T.O., WINSTON, D.J., HINDLER, J.A., YOUNG, L.S., HEWITT, W.L., MARTIN, W.J.: Comparative in Vitro Activity of Moxalactam, Cefotaxime, Cefoperazone, Piperacillin, and Aminoglycosides Against Gram-Negative Bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother. 18, 645-648 (1980)

26. LANG, S.D.R., EDWARDS, D.J., DURACK, D.T.: Comparison of Cefoperazone, Cefotaxime and Moxalactam (LY 127935) Against Aerobic Gram-Negative Bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother. 17, 488-493 (1980)

27. LANDESMAN, S.H., CORRADO, M.L.: Past and Current Roles for Cephalosporin Antibiotics in Treatment of Meningitis.
Amer. J. Med. 71, 693-703 (1981)

28. LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, R.J.: Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265-275 (1951)

29. LUDWIG, R., WILLE, L.: Behandlung einer therapierefraktären Ventrikulitis bei einem Neugeborenen mit Cefotaxim.
Infection 8, Suppl. 4, 516-518 (1980)

30. LÜTHY, R., BLASER, J., BONETTI, A., SIMMEN, H.P., WISE, R., SIEGENTHALER, W.: Comparative Multi-Dose Pharmacokinetics of Cefotaxime, Moxalactam, and Ceftazidime.
Antimicrob. Agents Chemother. 20, 567-575 (1981)

31. MANGI, R.J., KUNDARGI, R.S., QUINTILIANI, R., ANDRIOLE, V.T.: Development of Meningitis During Cephalothin Therapy.
Ann. Intern. Med. 78, 347-351 (1973)

32 MC CRACKEN, G.H. Jr., THRELKELD, N.E., THOMAS, M.L.: Pharmacokinetics of Cefotaxime in Newborn Infants.
Antimicrob. Agents Chemother. 21, 683-684 (1982)

33. MC KENDRICK, M.W., GEDDES, A.M., WISE, R.: Clinical Experience with Cefotaxime (HR 756).
11th Int. Congress Chemother., Boston 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 123-125, ASM, Washington D.C. (1980)

34. MITSUHASHI, S., INOUE, M., MASUYOSHI, S.: Antibacterial activity of Cefotaxime.
J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 37-46 (1980)

35. MORIKAWA, Y., HARUTA, T., KOBAYASHI, Y.: Half-Lives of Penicillins and Cephalosporins in the Cerebrospinal Fluid of Rabbits with Staphylococcal Meningitis.
11th Int. Congress Chemother., Boston 1979.
Current Chemother. Infec. Dis. 64o-641, ASM, Washington, D.C. (198o)

36. MOUTON, R.P., BONGAERTS, G.P.A., VAN GESTEL, G.: Comparison of Activity and Beta-Lactamase Stability of Cefotaxime with Those of Six Other Cephalosporins.
Antimicrob. Agents Chemother. 15, 757-76o (1979)

37. NAUMANN, P., ROSIN, H., HAGEDORN, H.J.: Fortschritte auf dem Gebiet der Antibiotika,
Dtsch. Ärzteblatt 78, 1449-1456 (1981)

38. NAUMANN, P.: Therapie mit Penicillinen und Cephalosporinen.
Therapiewoche 32, 1998-2009 (1982)

39. NEU, H.C., ASWAPOKEE, N., ASWAPOKEE, P., FU, K.P.: HR 756, a New Cephalosporin Active Against Gram-Positive and Gram-Negative Aerobic and Anaerobic Bacteria.
Antimicrob. Agents Chemother. 15, 273-281 (1979)

40. OHKAWA, M., MOTOI, I., TOKUNAGA, S., SHODA, R., KAWAGUCHI, S., SAWAKI, M., SHIMAMURA, S., OKASHO, A., HIRANO, S., NAKASHITA, E., KURODA, K., AWAZU, S.: Pharmacokinetics of Cefotaxime and Desacetyl-Cefotaxime in Normal Subjects and Patients with Impaired Renal Function.
12th Int. Congress Chemother., Florence 1981.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 580-582, ASM, Washington D.C. (1981)

41. ROOS, R., MARGET, W., TRUJILLO, H., KAFETZIS, D.A., PAPADATOS, C.J., V. HATTINGBERG, H.M., BELOHRADSKY, B.H., BRUCH, K.: Multizentrische Studie über Cefotaxim bei Meningitis und Sepsis im Kindesalter. Klinische Ergebnisse, Serum-Pharmakokinetik und Liquorspiegel. Infection 8, Suppl. 4, 501-505 (1980)

42. ROSIN, H.: Antibiotika und Meningitis purulenta: Klinisch-pharmakologische Studien zur Liquorgängigkeit von Gentamycin und Ticarcillin bei experimenteller Meningitis.
Adv. Clin. Pharmacol. 10, 1-76 (1976)

43. SCHAAD, U.B., MC CRACKEN G.H. Jr., LOOCK, C.A., THOMAS, M.L.: Pharmacokinetics and Bacteriologic Efficacy of Moxalactam, Cefotaxime, Cefoperazone, and Rocephin in Experimental Bacterial Meningitis.
J. Int. Dis. 143, 156-163 (1981)

44. SCHAAD, U.B., MC CRACKEN, G.H. Jr.: Pharmacologic basis for antimicrobial therapy of neonatal meningitis.
Helv. paediat. Acta 36, 19-30 (1981)

45. SCHAAD, U.B., MC CRACKEN, G.H. Jr., THRELKELD, N., THOMAS, M.L.: Clinical evaluation of a new broad-spectrum oxa-beta lactam antibiotic, Moxalactam, in neonates and infants.
J. Pediatr. 98, 129-136 (1981)

46. SCHRINNER, E., LIMBERT, M., PENASSE, L., LUTZ, A.: Antibacterial activity of cefotaxime and other newer cephalosporins (in vitro & in vivo).
J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 25-30 (1980)

47. SHAH, P.M., HELM, E.B., STILLE, W.: Klinische Erfahrungen mit Cefotaxim, einem neuen Cephalosporin-Derivat.
Med. Welt 30, 398-401 (1979)

48. SPIRA, I., NIXDORF, A., ROSIN, H.: Penetration of Chloramphenicol into the Cerebrospinal Fluid.
11th Int. Congress Chemother. Boston 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 636-638, ASM,
Washington D.C. (1980)

49. STEINBERG, E.A., OVERTURF, G.D., BARAFF, L.J., WILKINS, J.: Penetration of Cefamandole into Spinal Fluid..
Antimicrob. Agents Chemother. 11, 933-935 (1977)

50. TRAGER, G.M., WHITE, G.W., ZIMELIS, V.N., BRYK, D.A., PANWALKER, A.P.: In Vitro Comparison of Three New Cephalosporins: LY 127935, Cefotaxime, and Cefoperazone.
11th Int. Congress Chemother., Boston 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 96-98, ASM,
Washington D.C. (1980)

51. USUDA, Y., SEKINE, O., AOKI, N., SHIMIZU, T., HIRASAWA, Y., AOKI, T., OMOSU, M., KASAI, K.: Serum and Urine Levels of Cefotaxime (HR-756) and Desacetylcefotaxime in Patients with Various Degrees of Renal Function.
11th Int. Congress Chemother., Boston 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 137-140, ASM,
Washington D.C. (1980)

52. VERBIST, L.: Antibacterial Activity of 6059-S, a New 1-Oxacephem, Against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and Nonfermenters.
11th Int. Congress Chemother., Boston, 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 65-67, ASM, Washington D.C. (1980)

53. WISE, R., ANDREWS, J.M., HAMMOND, B., WILLS, P., ALISDAIR, M.G., MC KENDRICK, M.W.: Comparison of the Activity of the Desacetyl Metabolite of Cefotaxime (HR-756) with That of Cefotaxime and Other Cephalosporins.
11th Int. Congress Chemother., Boston, 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 118-119, ASM, Washington D.C. (1980)

54. WISE, R., BAKER, S., LIVINGSTONE, R.: Comparison of Cefotaxime and Moxalactam Pharmacokinetics and Tissue Levels.
Antimicrob. Agents Chemother. 18, 369-371 (1980)

55. WISE, R., WRIGHT, N., WILLS, P.J.: Pharmacology of Cefotaxime and its Desacetyl Metabolite in Renal and Hepatic Disease.
Antimicrob. Agents Chemother. 19, 526-530 (1981)

56. WRIGHT, N., WISE, R.: Cefotaxime Elimination in Patients with Renal and Liver Dysfunction.
11th Int. Congress Chemother., Boston 1979.
Curr. Chemother. Infect. Dis. 133-134, ASM, Washington D.C. (1980)

57. ZINNER, S.H., KLASTERSKY, J., GAYA, H., BERNARD, C., RYFF, J.C., & EORTC Antimicrobial therapy project group: In Vitro and in Vivo Studies of Three Antibiotic Combinations Against Gram-Negative Bacteria and Staphylococcus aureus. Antimicrob. Agents Chemother. 20, 463-469 (1981)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Rosin möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr herzlich danken.
Der med.-techn. Assistentin Frau R. Löken und dem biol.-techn. Assistenten Herrn J. Wirtz danke ich für die engagierte Hilfe bei den Tierexperimenten und der Aufarbeitung der Proben. Frau G. Hohlweck danke ich vielmals für das Zeichnen der Graphiken.

LEBENSLAUF

12.10.1956	geboren in Tonawanda, NY., USA.
1962-1965	Besuch der Grundschule in Buffalo, NY., USA.
1965	Übersiedlung in die BRD.
1965-1967	Besuch der Grundschule in Düsseldorf.
1967-1974	Besuch des Konrad-Heresbach-Gymnasiums in Mettmann.
1974-1976	Abschluß der Schulbildung an der Deutschen-Schule-Brüssel in Belgien.
1976-1978	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität-Bochum.
1978-1982	Klinisches Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf.
21.10.1982	Abschlußexamen Medizin.
Feb.1983	Beginn der Tätigkeit als Assistenzarzt der Chirurgie am Evangelischem Krankenhaus in Mülheim an der Ruhr.

Joseph W. Bruckert